

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑤  
⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND  
DEUTSCHES  PATENTAMT

Int. Cl. 2: C07 C 129/16  
A 61 K 31/155  
A 61 K 31/395  
A 61 K 31/66

DT 25 42 598 A1

⑪ Offenlegungsschrift 25 42 598  
⑫  
⑬ Aktenzeichen: P 25 42 598.3  
⑭ Anmeldetag: 24. 9.75  
⑮ Offenlegungstag: 22. 4.76

⑯ Unionspriorität:  
⑰ ⑱ ㉑ 11.10.74 Schweiz 13697-74

---

⑳ Bezeichnung: Neue Biguanidsalze  
㉑ Anmelder: F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)  
㉒ Vertreter: Lederer, F., Dr.; Meyer, R.F., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München  
㉓ Erfinder: Fischer, Ulf, Dr., Frenkendorf; Lorch, Eckehard, Dr., Reinach (Schweiz)

---

DT 25 42 598 A1

2542598

Patentanwälte  
Dr. Franz Lederer  
Dipl.-Ing. Reiner F. Meyer  
8000 München 80  
LucDe-Grann-Stu. 22. Tel. (089) 47 29 47

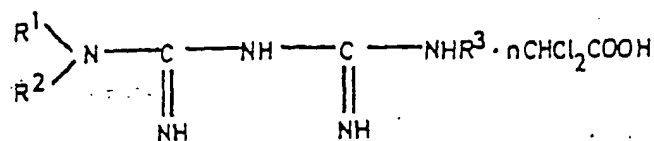
24. Sep. 1975

RAH 4371/30

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

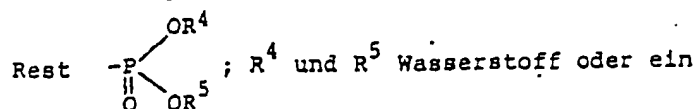
Neue Biguanidsalze

Die Erfindung betrifft neue Biguanidsalze sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Präparate, die diese Biguanidsalze enthalten. Die erfindungsgemässen Biguanidsalze werden durch die allgemeine Formel



definiert, in der

$\text{R}^1$  Wasserstoff, Nieder-alkyl oder Nieder-alkenyl;  
 $\text{R}^2$  Nieder-alkyl, Aryl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryloxy-nieder-alkyl; oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen Nieder-alkylen;  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder einen



609817/1281

2542598

- 2 -

Kation, oder  $R^4$  Wasserstoff und  $R^5$  Nieder-alkyl, oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen Nieder-alkylen und n 1 oder 2 bedeuten.

Der Ausdruck "nieder" bezieht sich auf Reste mit bis zu 7 C-Atomen. Beispiele von niederen Alkylgruppen sind Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und Isomere. Arylgruppen, wie Phenyl, können auch substituiert sein, z.B. durch niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen oder durch Halogen, wie Chlor.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen  $R^1$  Wasserstoff oder Nieder-alkyl,  $R^2$  Nieder-alkyl oder Phenyl-nieder-alkyl und  $R^3$  Wasserstoff sind.

Beispiele von Verbindungen der Formel I sind

1-Phenäthylbiguanid-mono-dichlorazetat  
1-Phenäthylbiguanid-bis-dichlorazetat  
1-n-Butylbiguanid-mono-dichlorazetat  
1-n-Butylbiguanid-bis-dichlorazetat  
1,1-Dimethylbiguanid-mono-dichlorazetat  
1,1-Dimethylbiguanid-bis-dichlorazetat  
1-Pentylbiguanid-mono-dichlorazetat  
1-Pentylbiguanid-bis-dichlorazetat  
1-Isopentylbiguanid-mono-dichlorazetat  
1-Isopentylbiguanid-bis-dichlorazetat  
1-Benzyl-1-methyl-biguanid-mono-dichlorazetat  
1-Benzyl-1-methyl-biguanid-bis-dichlorazetat  
1-Benzyl-5-phosphoryl-biguanid-(d.i. Benfosformin)-mono-dichlorazetat.

609817/1281

2542598

- 3 -

Die Biguanidsalze der Formel I können erfindungsgemäss in für die Herstellung von Salzen aus den entsprechenden Basen an sich bekannter Weise erhalten werden, d.h., durch Umsetzung des entsprechenden Biguanids mit Dichloressigsäure oder durch doppelte Umsetzung von Salzen, d.h. durch Umsetzung eines Biguanidsalzes einer anderen Säure als Dichloressigsäure mit einem Dichlorazetat.

In einer bevorzugten Ausführungsform setzt man ein Biguanidsalz einer Mineralsäure, z.B. ein Hydrochlorid, ein Nitrat oder Sulfat mit einem Alkalimetalldichlorazetat wie Na-, K- oder Ammoniumdichlorazetat oder mit Ca-Dichlorazetat und Dichloressigsäure in einem Medium um, in dem das Alkalisalz der Mineralsäure schwer löslich ist. Als Lösungsmittel können dabei Aethanol, Aceton, Acetonitril, Isopropanol und insbesondere Essigsäureäthylester in Betracht.

Das gewünschte Biguanidsalz der Formel I kann mittels bekannter Arbeitsweisen, z.B. durch Einengen der nach Abtrennung des ausgefallenen Mineralsalzes erhaltenen Lösung und anschliessende Kristallisation isoliert werden.

In Abhängigkeit von den stöchiometrischen Verhältnissen der Reaktionspartner wird das Mono- oder das Bis-dichlorazetat des als Ausgangsstoff eingesetzten Biguanids erhalten. Die Mono-dichlorazetate können auch aus den Bis-dichlorazetaten durch Abspaltung von Dichloressigsäure erhalten werden. Diese Abspaltung kann beispielsweise durch Erhitzen unter vermindertem Druck bewerkstelligt werden.

Die neuen Biguanidsalze der Formel I können zur Behandlung von Stoffwechselstörungen, insbesondere von Diabetes mellitus Verwendung finden.

609817/1281

2542598

- 4 -

Bekanntlich kann die Behandlung der Diabetes mellitus mit Biguaniden zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, z.B. zu einer Laktatakkumulation [Hyperlaktatämie; vgl. Brit. Med. J. 5794/I, 205-206, (1972)]. Unter bestimmten Bedingungen kann dies zu einer Laktazidose führen [Acta Med. Scand. 191, 203-208 (1972)].

Es wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemässen Biguanidsalze eine den zugrundeliegenden Biguaniden zumindest vergleichbare Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken, ohne den oben erwähnten Nachteil der Laktatakkumulation aufzuweisen. Der vorteilhafte Effekt, der mit den neuen Biguanidsalzen erzielt werden kann, ist aus den nachstehenden Versuchsergebnissen ersichtlich:

Tabelle 1

Wirkung einer einmaligen oralen Applikation von n-Butylbiguanid-hydrochlorid und von n-Butylbiguanid-bisdichlorazetat auf die Konzentration der Blutglukose und des Blutlaktates in der wiedergefütterten Streptozotocin-diabetischen Ratte.

609817/1281

2542598

- 5 -

	Dosis ( $\mu$ mol/kg)	Blutglucose % in Kontrollen	Blutlaktat % in Kontrollen
Kontrollen	-	100	100
Hydrochlorid von n-Butylbiguanid	100	76**	123*
	300	68**	114*
	1000	35***	254***
Bisdichlorazetat von n-Butylbiguanid	100	69***	91
	300	62***	100
	1000	37***	106

\* : p &lt; 0,1

\*\* : p &lt; 0,01

\*\*\* : p &lt; 0,001

Signifikanz der Abweichungen  
von Kontrollen

Weibliche Albinoratten (130-150 g), die 3 Wochen vor dem Versuch mit Streptozotocin behandelt worden waren (60 mg/kg s.c.) wurden gefastet (24 Stunden) und anschliessend 16 Stunden wiedergefüttert (NAFAG 194-Pellets). Die Substanzen wurden an Gruppen von je 6 Ratten als Suspension in 5% Gummi arabicum mittels Schlundsonde appliziert. Kontrollen erhielten dasselbe Volumen des Suspensionsträgers allein (10 ml/kg). 4 Stunden nach Präparatapplikation wurden die Tiere dekapitiert. Nach Enteiweissung des Mischblutes mit Perchlorsäure wurde Glukose nach der Hexokinase-methode, Laktat mit Laktatdehydrogenase photometrisch bestimmt.

CND 17/1781

2542598

- 6 -

Tabelle 2

Wirkung von 3 bzw. 5 oralen Applikationen von Biguanid-hydrochloriden und von Biguanid-bisdichlorazetaten auf die Konzentration von Laktat im Blut von normalen, gefasteten Ratten.

	Appl. zahl	Dosis ( $\mu\text{mol/kg}$ )	Stunden nach der letzten Applikation	
			1	4
			% von Kontrollen	% von Kontrollen
Kontrollen	-	-	100	100
n-Butylbiguanid-hydrochlorid	3	450	236***	230***
	5	450	480***	582***
Phenäthylbiguanid-hydrochlorid	3	2500	182***	151
Dimethylbiguanid-hydrochlorid	3	7000	403***	278***
n-Butylbiguanid-bis-dichlorazetat	3	450	130°	160°
	5	450	99	104
Phenäthylbiguanid-bis-dichlorazetat	3	2500	63***	63*
Dimethylbiguanid-bis-dichlorazetat	3	7000	41***	-

o : &lt; 0,1

\* : &lt; 0,05

\*\* : &lt; 0,01

\*\*\* : &lt; 0,001

&gt; Signifikanz der Abweichungen von Kontrollen

609817/1281



2542598

- 7 -

An Gruppen von männlichen Albinoratten (130-150 g) wurden die Präparate als Suspension in 5% Gummi arabicum mittels Schlundsonde appliziert. Kontrollen erhielten dasselbe Volumen des Suspensionsträgers allein. Futterentzug mit der 1. Applikation. 1 und 4 Stunden nach der letzten Applikation wurden die Tiere dekapitiert, das Mischblut enteiweißt (Perchlorsäure). Im proteinfreien Ueberstand wurde Laktat mittels Laktatdehydrogenase photometrisch bestimmt.

Die neuen Biguanidsalze zeigten auch bei der toxi-kologischen Prüfung günstige Eigenschaften. Die  $DL_{50}$  betrug bei einmaliger täglicher oraler Applikation während 10 Tagen 24 Stunden nach der letzten Applikation:

Tabelle 3

	<u>mmol/kg</u>	
	<u>Maus</u>	<u>Ratte</u>
n-Butylbiguanid-bis-dichlorazetat	1,13±0,18	1,20±0,20
Phenäthylbiguanid-bis-dichlorazetat	1,61±0,26	2,90±0,46
n-Butylbiguanid-hydrochlorid	1,37±0,22	0,66±0,10
Phenäthylbiguanid-hydrochlorid	0,69±0,11	3,60±0,58

Die neuen Biguanidsalze der Formel I sollen als Mittel zur Behandlung der Zuckerkrankheit Verwendung finden. Als Richtlinie für die Dosierung kommt (berechnet auf molarer Basis) die Dosierung der entsprechenden Biguanide bzw. deren Hydrochloride in Betracht.

Die neuen Biguanidsalze können in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen

609817/1281

2542598

- 8 -

oder anorganischen inerten Trägermaterial enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln vorliegen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

609817/1281

2542598

- 9 -

Beispiel 1

109,5 g 1,1-Dimethylbiguanid·HCl, 100,0 g Natriumdichlorazetat und 214,0 g Dichloressigsäure wurden zusammen in 3,5 l abs. Essigester 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die heiße Lösung wurde durch Speedex abgesaugt, um das ausgefallene NaCl abzutrennen. Aus dem Filtrat kristallisierte beim Abkühlen 1,1-Dimethylbiguanid-bis-dichlorazetat analysenrein aus.

Bei längerem Trocknen i. H.V. bei 100°C verliert das Bis-dichlorazetat 1 Mol  $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ , wobei kristallines 1,1-Dimethylbiguanid-mono-dichlorazetat erhalten wird. Fp: 160-161,5°.

Beispiel 2

161,0 g 1-Phenäthylbiguanid·HCl, 101,0 g Natriumdichlorazetat und 216,0 g Dichloressigsäure wurden zusammen in 4,5 l abs. Essigester 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die heiße Lösung wurde durch Speedex abgesaugt, um das ausgefallene NaCl abzutrennen. Das Filtrat wurde i.V. eingeeengt und mit Diisopropyläther versetzt, worauf 1-Phenäthylbiguanid-bis-dichlorazetat analysenrein auskristallisierte. Fp: 131-132°.

Beispiel 3

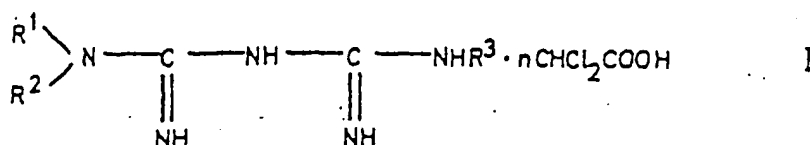
150,0 g 1-Butylbiguanid·HCl, 117,0 g Natriumdichlorazetat und 250,0 g Dichloressigsäure wurden zusammen in 4,5 l abs. Essigester 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die heiße Lösung wurde durch Speedex abgesaugt, um das ausgefallene NaCl abzutrennen. Aus dem Filtrat kristallisierte 1-Butylbiguanid-bis-dichlorazetat rein aus. Fp: 131-132°.

2542598

- 10 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Biguanidsalzen der allgemeinen Formel



wobei  $R^1$  Wasserstoff, Nieder-alkyl oder Nieder-alkenyl;  $R^2$  Nieder-alkyl, Aryl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryloxy-nieder-alkyl; oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen Nieder-alkylen;  $R^3$  Wasserstoff oder einen Rest  $-P \begin{array}{l} \diagup OR^4 \\ || O \\ \diagdown OR^5 \end{array}$ ;  $R^4$  und  $R^5$  Wasserstoff oder ein Kation, oder  $R^4$  Wasserstoff und  $R^5$  Nieder-alkyl, oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen Nieder-alkylen; und  $n$  1 oder 2 bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass man ein entsprechendes Biguanid mit Dichloressigsäure umsetzt oder ein Biguanidsalz einer anderen Säure als Dichloressigsäure mit einem Dichlorazetat umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Biguanid-mineralsäuresalz in Gegenwart von Dichloressigsäure mit einem Alkalimetaldichlorazetat in einem Lösungsmittel umsetzt.

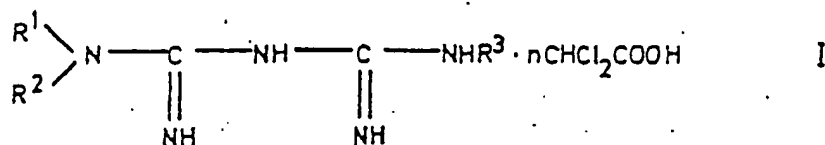
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Biguanid 1-Phenäthylbiguanid, 1-n-Butylbiguanid oder 1,1-Dimethylbiguanid einsetzt.

609817/1281

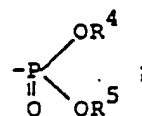
- 11 -

2542598

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Biguanidsalz der Formel



wobei  $\text{R}^1$  Wasserstoff, Nieder-alkyl oder Nieder-alkenyl;  $\text{R}^2$  Nieder-alkyl, Aryl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryloxy-nieder-alkyl; oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen Nieder-alkylen;  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder einen Rest  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  Wasserstoff oder ein Kation, oder  $\text{R}^4$  Wasserstoff und  $\text{R}^5$  Nieder-alkyl, oder  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  zusammen Nieder-alkylen; und  $n$  1 oder 2 bedeuten,



als Wirksubstanz mit nicht-toxischen, inerten, therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trägern, die normalerweise

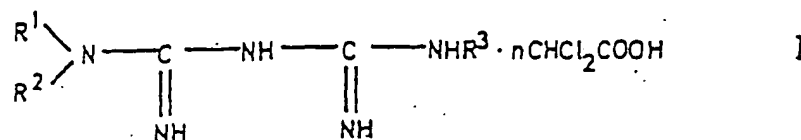
609817/1281

2542598

- 12 -

in solchen Präparaten verwendet werden, vermischt.

5. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Biguanid der Formel

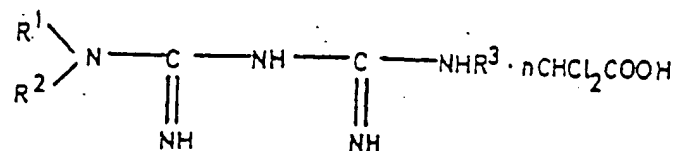


wobei  $\text{R}^1$  Wasserstoff, Nieder-alkyl oder Nieder-alkenyl;  $\text{R}^2$  Nieder-alkyl, Aryl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryloxy-nieder-alkyl; oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen Nieder-alkylen;  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder einen Rest  $-\text{P}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)=\text{O}$ ;  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  Wasserstoff oder ein Kation, oder  $\text{R}^4$  Wasserstoff und  $\text{R}^5$  Nieder-alkyl, oder  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  zusammen Nieder-alkylen; und  $n$  1 oder 2 bedeuten,

und einem nicht-toxischen, inerten, therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trägermaterial.

609817/1281

6. Biguanidsalze der allgemeinen Formel



I

wobei  $\text{R}^1$  Wasserstoff, Nieder-alkyl oder Nieder-alkenyl;  $\text{R}^2$  Nieder-alkyl, Aryl, Aryl-nieder-alkyl oder Aryloxy-nieder-alkyl; oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen Nieder-alkylen;  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder einen Rest  $-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{OR}^4 \\ \parallel \text{O} \\ \diagdown \text{OR}^5 \end{array}$ ;  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  Wasserstoff oder ein Kation, oder  $\text{R}^4$  Wasserstoff und  $\text{R}^5$  Nieder-alkyl, oder  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  zusammen Nieder-alkylen; und  $n$  1 oder 2 bedeuten.

609817/1281